



Rapid Review

NO-Synthasehemmer bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma

erstellt von Dr. Anna Glechner, Raphaela Mayerhofer, PhD, Dr. Gernot Wagner, Irma Klerings, Dipl.-Kult.

https://www.ebminfo.at/NO_Synthasehemmer_bei_Schaedel_Hirn_Trauma

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Glechner A., Mayerhofer R., Wagner G., Klerings I., NO-Synthasehemmer bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma: Rapid Review. EbM Ärztinformationszentrum; Dezember 2021. DOI: 10.48341/xzhn-bs76

Available from: https://www.ebminfo.at/NO_Synthasehemmer_bei_Schaedel_Hirn_Trauma

Anfrage / PIKO-Frage

Gibt es Studien, die zeigen, dass NO (Stickstoffmonoxid)-Synthasehemmer bei PatientInnen mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma besser wirken als Placebo, um den neurologischen Outcome zu verbessern?

Ergebnisse

Studien

Wir fanden eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT, Phase 2a), die 32 PatientInnen mit moderatem bis schwerem geschlossenem Schädel-Hirn-Trauma mit einer durchschnittlichen Glasgow Coma Scale von 6,1 Punkten (Tabelle 2) umfasste. Die Studie (1) untersuchte unterschiedliche Dosen des NO-Synthasehemmers VAS203, der derzeit nicht zugelassen ist (15 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg). Es besteht der Verdacht der selektiven Berichterstattung, da die Studie bei der Planung (1) andere primäre Endpunkte anführte (Toleranz und Sicherheit) als jene, die berichtet wurden (erweiterte Glasgow Outcome Scale [eGOS], Tabelle 3). Ergebnisse der Phase-3-Studie wurden bisher nicht in wissenschaftlichen Journalen veröffentlicht (2). Laut einem Online-Artikel über die Ergebnisse der Phase 3 wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht, nämlich Fortschritte bei der eGOS unter der Behandlung mit VAS203 sechs Monate nach dem Trauma (3).

Resultate

- **Neurologischer Outcome:** Der RCT mit 32 PatientInnen mit Schädel-Hirn-Trauma zeigte, dass die Behandlung mit einem NO-Synthasehemmer im Vergleich zu Placebo zu einem verbesserten neurologischen Outcome führt (4). Der neurologische Outcome wurde sechs Monate nach Behandlung mittels eGOS bewertet und reichte von 1 (Tod) bis 8 (volle Genesung). Die AutorInnen gaben an, dass die mediane Punktezahl der eGOS in der VAS203-Gruppe um 1,5 Punkte höher lag als in der Placebo-Gruppe und der Unterschied zwischen den Medianen statistisch signifikant war ($p < 0,01$). Der eGOS-Median von PatientInnen, die VAS203 erhielten, betrug 6 Punkte (Range: 3–8 Punkte), verglichen mit 4,5 Punkten in der Kontrollgruppe (Range: 1–6 Punkte).
- **Unerwünschte Ereignisse:** In der Gruppe mit der höchsten NO-Synthasehemmer-Dosis von 30 mg/kg kam es bei 50 Prozent der TeilnehmerInnen (4 von 8 Personen) zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion im Vergleich zu 12,5 Prozent in der Placebo-Gruppe (1 von 8; Relatives Risiko [RR]: 4; 95% Konfidenzintervall [KI]: 0,6–28,4).

Vertrauen in das Ergebnis

Das Vertrauen in das Ergebnis zur Wirksamkeit von VAS203 auf Basis einer Studie mit wenigen Teilnehmenden ist unzureichend (Abbildung 1). Außerdem weist die Studie ein hohes Verzerrungsrisiko auf, da der Verdacht auf selektive Berichterstattung besteht.



0 von 3 = **insuffizient**

Abbildung 1: Ergebnisse im Überblick

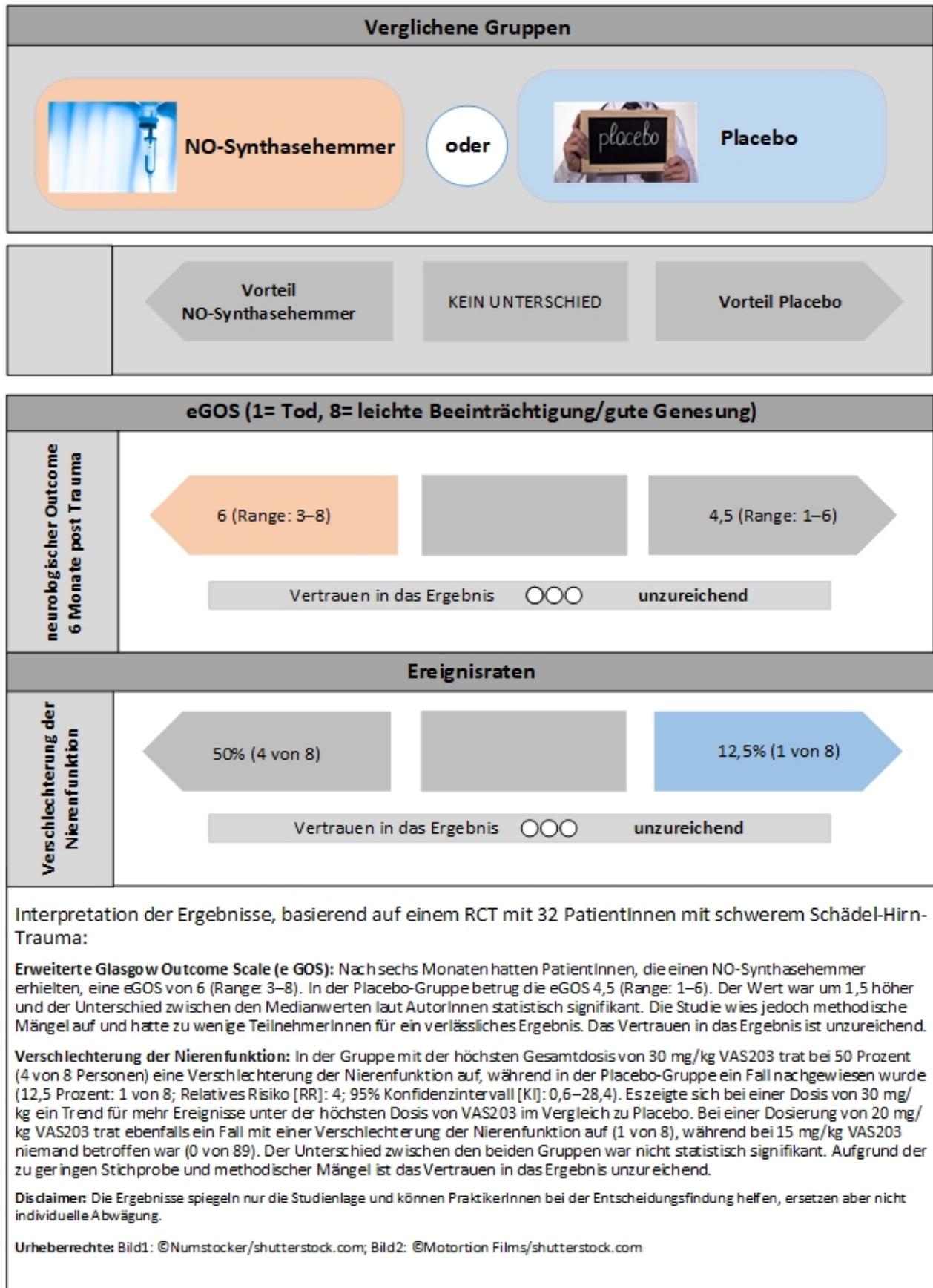
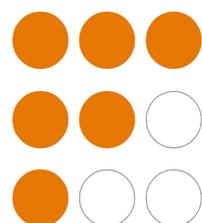


Tabelle 1: NO-Synthasehemmer VAS203 versus Placebo

Studien	Risiko für Bias	Outcome bzw. Ereignisrate		Effekte			Stärke der Evidenz	
		VAS203	Placebo	RR bzw. MD	Mit VAS203 (95% KI)	VAS203 versus Placebo		
Neurologischer Outcome 6 Monate post Trauma: erhoben mit erweiterter Glasgow Outcome Scale (1 [Tod] bis 8 [volle Genesung])								
Stover et al., 2014 (4)	RCT N=32	hoch ^a	Median: 6 (Range: 3–8) N=24	Median: 4,5 (Range: 1–6) N=8	MD: 1,5 SD: Keine Angabe	1,5 Punkte mehr (95% KI oder SD: keine Angabe)	Unterschied nicht statistisch signifikant	 b, c
Unerwünschtes Ereignis: Verschlechterung der Nierenfunktion								
Stover et al., 2014 (4)	RCT N=32	hoch ^a	15 mg/kg: 0% (0 von 8) 20 mg/kg: 12,5% (1 von 8) 30 mg/kg: 50% (4 von 8) N=24	12,5% (1 von 8) N=8	RR: 4; 95% KI: 0,6–28,4	38 mehr pro 100 (von 5 weniger bis 100 mehr)	Trend: mehr Fälle unter VAS203-Therapie, Unterschied nicht statistisch signifikant	 b, c

^a Die Studie wies methodische Mängel auf. Es besteht der Verdacht der selektiven Berichterstattung, da die Studie bei der Planung (1) andere primäre Endpunkte anführte (Toleranz und Sicherheit) als jene, die berichtet wurden (erweiterte Glasgow Outcome Scale = eGOS). ^b Bias-Risiko hoch; ^c Stichprobengröße zu klein für verlässliche Ergebnisse

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; MD = Mittlere Differenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl der PatientInnen; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung



hoch

Das Vertrauen in das Ergebnis ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.

moderat

Das Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. Möglicherweise werden neue Studien aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.

niedrig

Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



insuffizient

Das Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend oder es fehlen Studien, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, Epistemonikos, Cochrane Library, DynaMed und UpToDate. Die verwendeten Suchbegriffe leiteten sich vom MeSH-System (Medical Subject Headings System) der National Library of Medicine ab. Zusätzlich wurde mittels Freitexts gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten Publikationen, deren Abstracts in der Vorabsuche als potenziell relevant identifiziert worden waren. Die Suche erfasste alle Studien bis 23. September 2021. Der vorliegende Rapid Review fasst die beste Evidenz zusammen, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>

Resultate

Einleitung

In der komplexen Pathophysiologie traumatischer Hirnverletzungen ist Stickstoffmonoxid (NO) eines der Schlüsselmoleküle mit sowohl neuroprotektiver als auch neurotoxischer Wirkung (5). Nach Schädel-Hirn-Trauma wurde in Tiermodellen und beim Menschen eine erhöhte NO-Produktion beobachtet. NO-Synthasen sind Enzyme, die in verschiedenen Zellen vorkommen und die Bildung von NO aus Arginin katalysieren. Studien an Mäusen ergaben Hinweise darauf, dass Inhibitoren der NO-Synthasen nach einem Schädel-Hirn-Trauma die Regeneration von Hirngewebe positiv beeinflussen könnten (6).

Studien

Wir fanden eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit 32 PatientInnen mit Schädel-Hirn-Trauma, die die Pharmakokinetik und die Sicherheit einer Behandlung mit einem NO-Synthasehemmer untersuchte (4). Es handelt sich um eine in sieben Ländern (Schweiz, Großbritannien, Frankreich, Spanien, Österreich, Schweden, Deutschland) durchgeführte Phase-2a-Studie, bei der unterschiedliche Dosen des NO-Synthasehemmers VAS203 (4-amino-tetrahydrobiopterin) und Placebo-Infusionen verabreicht wurden. Die PatientInnen wurden in vier Gruppen zu je acht Personen eingeteilt. Drei Gruppen erhielten den NO-Synthasehemmer VAS203 als Infusionen über 48 bis 72 Stunden – eine Gruppe in einer Gesamtdosis von 30 mg/kg, in der zweiten Gruppe waren es 20 mg/kg, in der dritten 15 mg –, und die vierte Gruppe bekam ein Placebo. In die Studie eingeschlossen wurden Personen, die innerhalb von zwölf Stunden vor Behandlungsbeginn ein Schädel-Hirn-Trauma erlitten hatten. Zu Beginn der Studie wiesen die PatientInnen eine durchschnittliche Punktzahl von 6 auf der Glasgow Coma Scale auf (Range: 3–14 Punkte), der Aufschluss über Bewusstseinsstörungen nach Schädel-Hirn-Trauma gibt (siehe Tabelle 2). Das durchschnittliche Alter der PatientInnen lag bei 39 Jahren. Das Verzerrungsrisiko der Studie stuften wir als hoch ein. Es besteht der Verdacht der selektiven Berichtserstattung, da die Studie bei der Planung (1)

andere primäre Endpunkte (Toleranz und Sicherheit) anführte als jene, die berichtet wurden (erweiterte Glasgow Outcome Scale [eGOS], Tabelle 3).

Ergebnisse der Phase-3-Studie wurden bisher nicht in wissenschaftlichen Journalen veröffentlicht (2). Laut einem Online-Artikel über die Ergebnisse der Phase 3 sei der primäre Endpunkt – nämlich Fortschritte bei der eGOS unter Behandlung mit VAS203 sechs Monate nach dem Trauma – nicht erreicht worden (3).

Tabelle 2: Glasgow Come Scale (GCS) nach Teasdale (7)

Wert	Schweregrad SHT	Grad der Bewusstseinsstörung
15–13 Punkte	Leichtes SHT	Keine bis leichte
12–9 Punkte	Mittelschweres SHT	Leichte bis mittelschwere
8–3 Punkte	Schweres SHT	Schwere, komatös

Abkürzung: SHT = Schädel-Hirn-Trauma

Neurologischer Outcome

Sechs Monate nach Behandlung wurde der neurologische Outcome mittels eGOS bewertet; die Skala reichte von 1 (Tod) bis 8 (volle Genesung; siehe Tabelle 3). Die VAS203-Gruppe wies einen Median von 6 Punkten auf (Range: 3–8), verglichen mit 4,5 Punkten in der Kontrollgruppe (Range: 1–6). Die AutorInnen gaben an, dass die mediane Punktezahl der eGOS in der VAS203-Gruppe um 1,5 Punkte höher lag als in der Placebo-Gruppe und der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant war ($p < 0,01$).

Tabelle 3: Erweiterte Glasgow Outcome Scale (eGOS) nach Jenett & Lu (8, 9)

eGOS
1 = Tod
2 = vegetativer Zustand
3 = schwere Beeinträchtigung (untere Kategorie)
4 = schwere Beeinträchtigung (obere Kategorie)
5 = mäßige Beeinträchtigung (untere Kategorie)
6 = mäßige Beeinträchtigung (obere Kategorie)
7 = leichte Beeinträchtigung / gute Genesung (untere Kategorie)
8 = leichte Beeinträchtigung / gute Genesung (obere Kategorie)

Unerwünschte Ereignisse

In der Gruppe, die die höchste Gesamtdosis von 30 mg/kg VAS203 erhielt, trat bei vier von acht Personen (50 Prozent) eine akute Niereninsuffizienz auf (Stadium 1 bis 3), bei zweien von ihnen wurde die Insuffizienz als schwer (Stadium 3) eingestuft. Die Stadieneinteilung basiert auf den Acute-Kidney-Injury-Network-Kriterien. Dabei bedeutet Stadium 1 einen Anstieg des Serumkreatinins um 0,3 mg/dl oder einen 150- bis 200-prozentigen Anstieg des Baseline-Werts. Stadium 3 steht für einen Anstieg um mehr als 300 Prozent oder ein Serumkreatinin von 4,0 mg/dl mit einem akuten Anstieg von zumindest 0,5 mg/dl. Innerhalb von zwölf Tagen nach der Infusion normalisierten sich die Nierenwerte bei allen Betroffenen. In den Gruppen mit einer Dosierung von 15 mg/kg VAS203 gab es keine Fälle einer Verschlechterung der Nierenfunktion (Tabelle 1). In der Gruppe mit 20 mg/kg VAS203 und in der Placebo-Gruppe war je eine von acht Personen (12,5 Prozent) von einer eingeschränkten Nierenfunktion betroffen.

Andere unerwünschte Ereignisse wie gastrointestinale Dysfunktionen (z. B. Verstopfung) oder metabolische Störungen traten bei etwa 40 Prozent aller StudienteilnehmerInnen auf und waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig.

Suchstrategien

Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 22, 2021

#	Searches	Results
1	exp Brain Injuries/	74092
2	((brain or head) adj1 trauma*).ti,ab,kf.	53536
3	diffuse axonal injur*.ti,ab,kf.	1381
4	intracranial injur*.ti,ab,kf.	1154
5	(severe adj3 (TBI or brain injur* or head injur*)).ti,ab,kf.	14123
6	or/1-5	99364
7	Cytidine Diphosphate Choline/	939
8	(Citicoline or cytidine diphosphate choline or CDP-Choline or (cytidine adj2 diphosphocholine)).ti,ab,kf.	1435
9	(Cerebroly?in* or "FPF 1070" or "FPE 1070").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	501
10	exp Nitric Oxide Synthase/ai [Antagonists & Inhibitors]	14981
11	(nitric oxide synthase adj2 (inhibit* or antagonist?)).ti,ab,kf.	10211
12	(VAS203 or Ronopterin).ti,ab,kf.	7
13	or/7-12	23222
14	6 and 13	218
15	limit 14 to "humans only (removes records about animals)"	120
16	(english or german).lg.	29233958
17	15 and 16	104
18	Systematic Review.pt.	169097
19	review.pt.	2863516
20	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or (scisearch or psychinfo or psycinfo) or (psychlit or psyclit) or cinahl or ((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)) or (electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$) or (pooling or pooled or mantel haenszel) or (peto or dersimonian or der simonian or fixed effect)).tw,sh. or (retraction of publication or retracted publication).pt.	416184
21	19 and 20	177157
22	meta-analysis.pt. or meta-analysis.sh. or (meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh. or (systematic\$ adj5 review\$).tw,sh. or (systematic\$ adj5	386640

overview\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh. or (methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh. or (methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (integrative research review\$ or research integration).tw.

23	18 or 21 or 22	458712
24	17 and 23	11
25	case reports/ or (case? not control).ti,kf.	2684435
26	17 not 25	98
27	24 or 26	98

Cochrane Library, 23.09.2021

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Brain Injuries] explode all trees	2504
#2	((brain:ti,ab,kw OR head:ti,ab,kw) NEAR/1 trauma*:ti,ab,kw)	4427
#3	("diffuse axonal" NEXT injur*):ti,ab,kw	69
#4	(severe:ti,ab,kw NEAR/3 (TBI:ti,ab,kw OR ("brain" NEXT injur*):ti,ab,kw OR ("head" NEXT injur*):ti,ab,kw))	1708
#5	{or #1-#4}	5810
#6	[mh ^"Cytidine Diphosphate Choline"]	136
#7	(Citicoline:ti,ab,kw OR "cytidine diphosphate choline":ti,ab,kw OR CDP-Choline:ti,ab,kw OR (cytidine:ti,ab,kw NEAR/2 diphosphocholine:ti,ab,kw))	381
#8	(Cerebroly?in*:ti,ab,kw OR "FPF 1070":ti,ab,kw OR "FPE 1070":ti,ab,kw)	247
#9	[mh "Nitric Oxide Synthase"/ai]	219
#10	("nitric oxide synthase":ti,ab,kw NEAR/2 (inhibit*:ti,ab,kw OR antagonist?:ti,ab,kw))	392
#11	(VAS203:ti,ab,kw OR Ronopterin:ti,ab,kw)	13
#12	{or #6-#11}	1040
#13	#5 and #12	73
#14	#13 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	1
#15	(clinicaltrials or trialsearch or ANZCTR or ensaiosclinicos or chicttr or cris or ctri or registroclinico or clinicaltrialsregister or DRKS or IRCT or rctportal or JapicCTI or JMACCT or jRCT or UMIN or trialregister or PACTR or REPEC or SLCTR):so	377559
#16	#13 not #15 in Trials	51
#17	#14 or #16	52

Search	Results
(Citicoline OR "cytidine diphosphate choline" OR CDP-Choline OR (cytidine AND diphosphocholine) OR Cerebrolysin* OR Cerebrolyzin* OR "FPF 1070" OR "FPE 1070" OR ("nitric oxide synthase" AND (inhibit* OR antagonist*)) OR VAS203 OR Ronopterin) AND (brain OR head OR intracranial OR cerebral) AND (trauma* OR injur*)	22
Filter: Systematic Review	12
Filter: Primary Study	10

Pubmed Similar Articles (based on the first 100 linked references for each article), 23.09.2021

Search number	Query	Results
1		23168823 1
2	Similar articles for PMID: 23168823	337
3		24831445 1
4	Similar articles for PMID: 24831445	95
5		25924999 1
6	Similar articles for PMID: 25924999	117
7	<small>23168823 24831445 25924999 19803786 31937347 31897941 30763755 19514849 27871029 25541919 30666700 16463821 17873684 25363688 25614944 10669911 10391361 25222349 22691567 17251875 23009193 28458415 25380107 19463048 28085707 19463048 12920387 12865605 28005271 20108748 28752349 16361021 33072197 30909795 18447940 25361494 30074459 9848857 33143640 16490951 17011666 29303438 17171187 21366904 22282884 23406981 27339615 29075343 27312416 24233815 18447940 23384428 25528574 31494820 25325609 10447074 30499355 26452709 21492636 23656173 10582983 24099108 23168823 15846601 22696266 27035177 23403474 18781275 25528574 24934200 25493974 25591645 15005642 17629391 30643411 27234918 22036839 20633118 26293923 20847542 1803786 23013802 18826358 21787177 30738409 19226191 19818896 32897344 30579283 30004268 21769048 23909252 26763925 25998279 11990913 25325609 20924011 23168823 15559222 19061734 19621985 27918088 25218898 23076947 25493974 10366081 21249708 23581594 10391361 21825940 22196606 9305321 21673608 26381247 30457668 26452709 28937323 25493974 15213636 25380107 24237113 28925731 29362596 17166799 26381247 22951781 18447940 19934962 24934200 18452740 17297315 27665050 25493978 25493978 15128118 11034681 15048550 25237737 27539610 16379582 29611892 17011666 14580948 19765131 10796523 27392896 28693604 21135329 23235573 18469656 10217926 17166799 22097459 25180876 23540442 23763763 25144903 26242331 16361021 12389156 25924999 18196634 19463048 20555409 22366842 22696266 24256677 18273537 26381247 21247930 26361939 16361021 24131109 16226371 25528574 22149445 30394116 11706098 29611892 18452739 18436157 20699736 29843761 23656173 21210304 22514794 27626622 29133706 23259827 25058216 28665250 26495949 26031289 10439431 15583955 23259827 11186231 23871679 16226371 16912655 27216804 25066331 30760295 20334472 21417709 16294091 21808209 28185976 15599147 29248999 22433803 23510092 33515100 23188242 15740979 25493978 12468781 15352601 29631516 15204315 26924183 11129744 11299133 15739560 26242331 8624220 22105660 21704794 20801264 20038855 17426553 22502806 18344664 26564102 22974472 30696281 16394900 16255717 8860201 20699736 20875651 15287454 23013802 11424030 16379581 24831445 24102501 25423266 27539610 30265194 16430377 20645706 24524676 30641838 24695265 9756595 9779133 24752459 16966534 22327707 15179244 29611892 24124709 26583176 9203170 25361494 19156082 26491804 8433137 22631691 11079534 16691131 26140392 21314444 23013802 30744442 31066879 22809910 15213636 31464286 31202815 18782898 23168827 32210902 15573302 9933283 26365164 10102764 17166799 16249960 25476014 21999663 16018153 29690927 24571742 28635796 20945821</small>	257
8	#7 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])	233
9	#8 AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	221
10	#9 AND systematic[<i>sb</i>]	12
11	#9 NOT ("Case Reports" [Publication Type] OR (case[<i>ti</i>] NOT control[<i>ti</i>]))	218
12	#10 OR #11	218

Referenzen

1. Vasopharm g. Phase 2a Study to Assess Safety and Pharmacokinetics of VAS203 in Patients With Traumatic Brain Injury (NOSTRA) 2016 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02012582?term=VAS203&draw=2&rank=3>.
2. Tegtmeier F, Schinzel R, Beer R, Bulters D, LeFrant JY, Sahuquillo J, et al. Efficacy of Ronopterin (VAS203) in Patients with Moderate and Severe Traumatic Brain Injury (NOSTRA phase III trial): study protocol of a confirmatory, placebo-controlled, randomised, double blind, multi-centre study. *Trials*. 2020;21(1):80.
3. Vasopharm's ronopterin fails in traumatic brain injury trial: Clinical Trials Arena; 2021 [Available from: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/vasopharm-ronopterin-fails-trial/>.
4. Stover JF, Belli A, Boret H, Bulters D, Sahuquillo J, Schmutzhard E, et al. Nitric oxide synthase inhibition with the antipterin VAS203 improves outcome in moderate and severe traumatic brain injury: a placebo-controlled randomized Phase IIa trial (NOSTRA). *J Neurotrauma*. 2014;31(19):1599-606.
5. Schinzel R, Tegetmeier F. Nitric Oxide Synthase Inhibitors in Traumatic Brain Injury. *New Therapeutics for Traumatic Brain Injury* 2017. p. 133-44.
6. Foley LM, Hitchens TK, Melick JA, Bayir H, Ho C, Kochanek PM. Effect of inducible nitric oxide synthase on cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma*. 2008;25(4):299-310.
7. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A Practical Scale. *The Lancet*. 1974;304(7872):81-4.
8. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1981;44(4):285-93.
9. Lu J, Marmarou A, Lapane K, Turf E, Wilson L. A Method for Reducing Misclassification in the Extended Glasgow Outcome Score. *J Neurotrauma*. 2010;27(5):843-52.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.